Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

ÖDEMMESSUNG AM FREIEN MYOKUTANLAPPEN IM TIEREXPERIMENT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Rolf Bublitz
aus Hamburg

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0002

Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

ÖDEMMESSUNG AM FREIEN MYOKUTANLAPPEN IM TIEREXPERIMENT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Rolf Bublitz
aus Hamburg

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. D. Riediger
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. W. Müller-Schauenburg

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1

Mein herzlicher Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. Dr. N. Schwenzer, ärztlicher Direktor der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie, für die Überlassung des Themas,

meinem Doktorvater, Herrn Oberarzt Priv.-Doz. Dr. Dr. D. Riediger, für die Betreuung bei der Durchführung der Untersuchungen und der Abfassung der Arbeit,

Herrn Prof. Dr. U. Feine, ärztlicher Direktor der Abteilung für Nuklearmedizin des Medizinischen Strahleninstitutes der Universität Tübingen, für die freundliche Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut,

Herrn Prof. Dr. J. Berger, Direktor der Abteilung Institut für Mathematik in der Medizin des Institutes für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin der Universität Hamburg, für seine freundliche Hilfe bei der Durchführung der statistischen Berechnungen,

allen Freunden und Bekannten, insbesondere Frl. I. Baumann und Herrn W. Eichhorn für die stete Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

Meinen Eltern
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung und Problemstellung	1
II.	Literaturstudium	
	1. Zur Ödementstehung im freien Myokutanlappen	2
	2. Methoden der Ödemmessung	
	2.1. Qualitative Methoden	6
	2.2. Quantitative Methoden	6
	3. Eigenschaften des 99m-Technetium-Pertechnetats	8
III.	Material und Methode	
	1. Versuchstier und Lappenspenderegion	14
	2. Operatives Vorgehen	16
	3. Meßtechnisches Vorgehen	17
	4. Statistische Verfahren	22
IV.	Ergebnisse	
	1. Allgemeine Gesichtspunkte	25
	2. Spezieller Teil	26
	3. Statistische Auswertung	41
V.	Diskussion	42
VI.	Zusammenfassung	44
VII.	Literaturverzeichnis	45

I. Einleitung und Problemstellung

In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie werden in zunehmendem Maße mikrochirurgisch transplantierte kombinierte Lappen zur Defektdeckung herangezogen. Im Vordergrund stehen dabei die von Riediger (1980) im Tierexperiment vorgestellten kombinierten Myokutanlappen.

Die Vitalität eines freien Transplantates ist einzig von der ausreichenden Blutversorgung abhängig. Da nach Umschneidung eines Transplantates der Lymphabstrom unterbrochen wird und der gestörte Flüssigkeitsrückstrom sowohl zu einer Drosselung des arteriellen Zustromes als auch besonders des venösen Abstromes führen kann, ist die Kenntnis der Ödementstehung besonders im mikrochirurgisch transplantierten Lappen mit nur einem zu- und abführenden Gefäß von besonderer klinischer Bedeutung.

Im Rahmen eines umfassenden Versuchsprogrammes der freien Transplantation von Myokutanlappen unter Verwendung mikrovaskulärer Anastomosen soll in der vorliegenden Arbeit zur Frage der Ödementstehung unter besonderer Berücksichtigung der speziellen Operationstechnik Stellung genommen werden.
Außerdem soll eine Aussage getroffen werden, zu welcher Zeit das Ödemmaximum vorliegt und bis zu welchem Zeitpunkt mit einer Normalisierung der Verhältnisse zu rechnen ist.

II. Literaturstudium

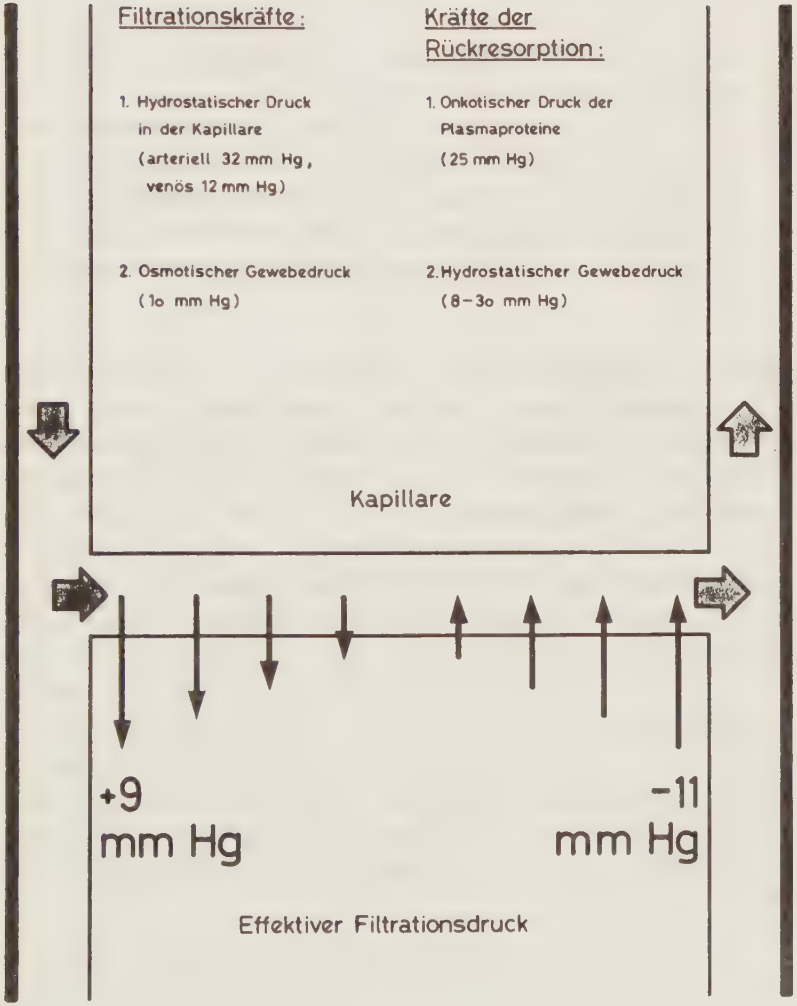
1. Zur Ödementstehung im freien Myokutanlappen

Der Gesamtverteilungsraum des Wassers im Körper ist als ein Drei-Kompartiment-System anzusehen, das aus Intrazellulärraum, Interstitialraum und Intravasalraum besteht. Ein Ödem stellt eine Vergrößerung des interstitiellen und /oder des Intrazellulärraumes dar.

Das Verständnis für die Ödempathogenese setzt die Kenntnis des normalen Flüssigkeitsaustausches auf der Kapillarebene voraus, wie er in Abbildung 1 schematisch dargestellt ist.

FLÜSSIGKEITSAUSTAUSCH AUF DER KAPILLAREBENE

ABB. 1



Die Ursachen der Ödempathogenese haben ihren gemeinsamen Angriffspunkt auf der Ebene der Kapillaren und in der Veränderung einer oder mehrerer der vier prinzipiellen Kräfte des Flüssigkeitsaustausches, bzw. der biologischen Struktur des Flüssigkeitsaustausches selber, der Kapillarmembran; dafür kommen u.a. in Betracht:

- eine Erhöhung des intravasalen hydrostatischen Druckes bei Stauung des Abflusses,
- eine Erhöhung des osmotischen Druckes im Gewebe bei erhöhtem Natriumgehalt, Plasmaexsudation, entzündlichem Gewebszerfall,
- eine Senkung des kolloidosmotischen Druckes bei Eiweissmangel,
- ein blockierter Lymphabfluß, der das filtrierte, aber nicht rückresorbierte Volumen normalerweise wieder dem Gefäßsystem zuführt.

Veränderungen der Filtrationsmembran betreffen die Endothelzellen und die Basalmembran der Kapillaren. Schädigungen treten nach hypoxidotischen Traumen, sowie toxischen und entzündlichen Vorgängen auf. Sie führen zu Strukturveränderungen und Funktionsänderung der Filtrationsmembran.

Ein **interstitielles Ödem** bewirkt eine Störung des extrazellulären Stofftransportes durch Verlängerung des Diffusionsweges und mechanische Kompression der Gefäße.

Das **intrazelluläre Ödem** ist Folge einer verminderten Energieversorgung, die zu einem Zusammenbruch der Natrium-Kalium-Pumpe der Zellmembran führt. Dadurch kommt es zu einem ungehinderten Einstrom der osmotisch wirksamen Natriumionen und je nach Dauer zur reversiblen Zellschädigung oder zum Zelltod (CHAIT et al. 1978, MAY et al. 1978).

So können für die Ödementstehung im freien Myokutanlappen, der zwischen Durchtrennung seiner Gefäßversorgung und Neuanschluß durch Anastomose einem ischämischen Trauma ausgesetzt wird, folgende Faktoren als ursächlich angesehen werden:

1. Die absolute Ischämie von ca. einer Stunde und 15 Minuten mit Schädigung der Kapillarmembran und konsekutiver Plasmaexsudation.
2. Der erhöhte osmotische Gewebsdruck durch die exsudierten Plasmaeiweiße.
3. Die Lymphabflußstörung nach Durchtrennung der Lymphbahnen bei der operativen Bildung des Lappens.

Ergänzend muß bei der Entstehung des Ödems an die Veränderung der den Gefäßtonus regulierenden nervalen Strukturen gedacht werden. Einerseits kommt es nach Unterbrechung der sympathischen Regulationsmechanismen zu einer Weitstellung der zuführenden Arterie, andererseits tritt eine Mehrdurchblutung ebenso durch Eröffnung von AV-shunts in lokaler Azidose bei verminderter Durchblutung der nutritiven Kapillarstrecke auf (REINISCH 1974). Eine Vergrößerung des Blutvolumens und Überlastung des venösen Schenkels sind die Folge. Auch eine kurzfristige venöse Stase mit resultierender Erhöhung des hydrostatischen Druckes erscheint möglich.

2. Methoden der Ödemmessung

1. Qualitative Methoden

Makroskopische Beurteilung des betreffenden Organes nach
- Volumen (Schwellung, Verstreichen von Konturen)
- Konsistenz (pralle, teigige, eindrückbare Konsistenz, erhöhter Turgor)

2. Quantitative Methoden

a) Gewichtsmessung - wie sie zur Beurteilung generalisierter Ödeme angewandt wird

b) Hämatokritbestimmung als Maß für die Bluteindickung bei abströmendem Plasmawasser

c) Kapillarpermeabilitäts-Bestimmung als indirekter Parameter (ARTURSON AND THORÉN 1964)

d) Bestimmung der Flüssigkeitsräume Extrazellulärraum (EZR), Intrazellulärraum (IZR) und Gesamtkörperwasser nach dem Verdünnungsprinzip

Die Bestimmung des EZR wird mit Inulin, Mannit, Rohrzucker, Thiosulfat, Thiocyanat, radioaktiv markiertem Natrium, Chlorid, Bromid und Natriumsulfat ausgeführt. Diese Substanzen erfüllen die Anforderungen zur Bestimmung des EZR nicht vollständig, so daß man korrekterweise z.B. vom Inulinraum spricht.
Der Ganzkörperwasser-Raum wird mit H_3O, ^3H_2O und Antipyrin ermittelt. Auch hier schränkt z.B. beim ^3H_2O die gegenüber Wasser dreifache Masse die Vergleichbarkeit der Verteilung ein. Den IZR berechnet man aus der Differenz von Ganzkörperwasser und EZR.

Da sowohl die angeführten quantitativen als auch die Verdünnungsmethoden für die Ödemmessung im Myokutanlappen nicht verwendbar waren, wandten wir uns der Ödemmessung mit radioaktiven Substanzen zu.

Waren unter den genannten Substanzen auch radioaktiv markierte Stoffe vertreten, galt die Markierung hier nur der Unterscheidung zu körpereigenen Substanzen bei der Konzentrationsbestimmung. Im Gegensatz dazu benutzte HETTICH (1977) das radioaktive 99m-Technetium-Pertechnetat unter Ausnutzung seiner freien Diffusion, um durch externe Messung über einem Areal verbrannter Kaninchenhaut eine Aussage über das Verbrennungsödem zu machen. Er setzte das Areal ins Verhältnis zu einem gleichzeitig gemessenen Kontrollfeld und schirmte den restlichen Körper durch Bleiplatten ab, so daß die Verteilung im Restorganismus keinen Einfluß auf die Meßergebnisse am Hautareal nehmen konnte.
Aus diesem Grunde war diese Methode für die hier zu untersuchenden Fragestellung geeignet.

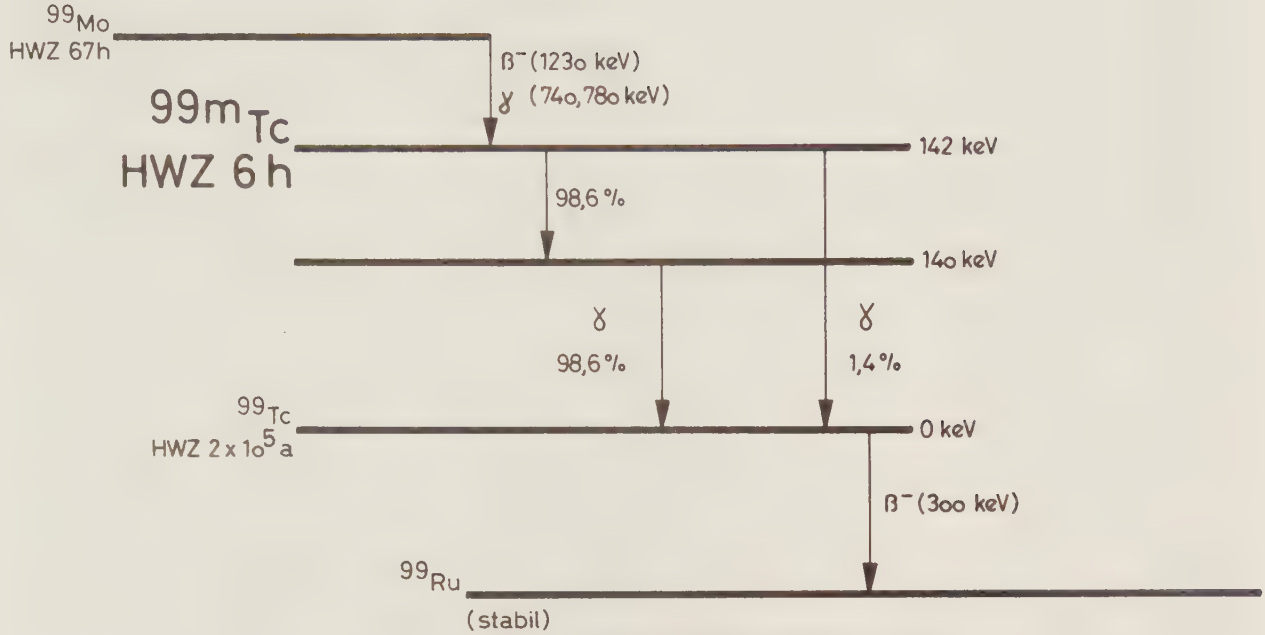
3. Eigenschaften des 99-m-Technetium-Pertechnetats

Technetium, ein Element der VII. Gruppe des Periodensystemes, wird seit 1962 in der nuklearmedizinischen Diagnostik verwandt und ist heute eines der am häufigsten gebrauchten Radiopharmaka (HAYS, GREEN 1973).

Das Radioisotop 99m-Technetium-Pertechnetat ($99m\text{-}TcO_4^-$) stellt das Zerfallsprodukt des Mutterisotops 99-Molybdän dar. Aus dem metastabilen Zustand zerfällt es durch reine γ-Strahlung mit einer Energie von 142 keV bei einer physikalischen Halbwertszeit von sechs Stunden, wie aus der Abbildung 2 zu erkennen ist.

ZERFALLSSCHEMA DES ^{99}MO

ABB. 2



(In Anlehnung an Becegen Behringwerk AG 1977)

Die γ-Strahlung reicht aus, um an der Körperoberfläche quantitative Messungen durchführen zu können. Die Halbwertsdicke für Gewebe beträgt 45 mm. Die Nutzstrahlung ist nicht durch zusätzliche korpuskuläre Strahlung belastet. Die kurze physikalische Halbwertszeit macht das 99m-TcO_4^- besonders attraktiv, da es eine geringe Strahlungsbelastung darstellt und wiederholte Messungen durch seinen raschen Zerfall ermöglicht. Das entstehende 99-Technetium liegt mit seiner β-Strahlung im Bereich vernachlässigbarer Strahlung von natürlichem $^{40}K^+$ im Körper (ANDROS, HARPER, LATHROP, MCCARDLE 1965).

Nach intravenöser Applikation des Radioisotops diffundiert bei der ersten Zirkulation ein Teil in den Extravasalraum (MILLER, SIMMONS 1967). Im Gefäßsystem wird das TcO_4^- an Plasmaprotein vornehmlich der Albuminfraktion gebunden. Die Bindungsstärke ist gering und reversibel, was eine rasche Diffusion des Ions von seinem Liganden in den Verteilungsraum ermöglicht (HAYS et al. 1973).
Das Abfluten aus dem Blut vollzieht sich in zwei Phasen:
einer schnellen ersten Phase - mit einer biologischen Halbwertszeit von 8 bis 30 Minuten, die man der extravasalen Verteilung zuschreibt, und **einer zweiten Phase,** die nach 30 Minuten beginnt und eine biologische Halbwertszeit von mindestens drei Stunden (ANDROS et al. 1965) bis zu zehn Stunden (ZUM WINKEL 1975) hat. Diese soll mit der intrazellulären Penetration erklärt werden können (HARPER, LATHROP, GOTTSCHALK 1966).
Die Organaffinität des TcO_4^- ist Grundlage seiner klinischen Anwendung in der Nuklearmedizin.
Das Pertechnetation besitzt eine Affinität zur Schilddrüse (ANDROS et al. 1965, ZUM WINKEL 1975, PAPADOPOULOS, MACFARLANE, HARDEN 1967) sowie zu allen Speicheldrüsen (ZUM WINKEL 1975). Eine Konzentrierung findet auch in der Magen- und Duodenalmukosa (CZERNIAK et al. in FEINE, ZUM WINKEL 1969, ANDROS et al. 1965) und vor allen Dingen im entzündlichen Gewebe statt (HAYS et al. 1973). Für Haut- und Muskelgewebe wurde in vitro eine leicht reversible Bindung mit einer langsamen Anreicherung maximal nach 18 Stunden gefunden (HAYS et al. 1973).

Die Ausscheidung beginnt renal sofort, fäkal liegt das Maximum der Ausscheidung nach drei bis vier Tagen. Insgesamt werden in den ersten sechs Stunden post applicationem 54 ± 9% ausgeschieden, davon 2/3 im Urin (BEASLEY, PALMER, NELP 1966).

Das 99m-Technetium-Pertechnetat erfüllt somit neben den allgemein gültigen Forderungen (ausreichende Halbwertszeit, inertes, nicht toxisches Verhalten) auch die speziellen Forderungen, wie
- freie Penetration durch die Kapillarmembran,
- Verteilung gemäß der Wasserverteilung
- Verteilung per diffusionem ohne aktive Anreicherung in den zu untersuchenden Strukturen.

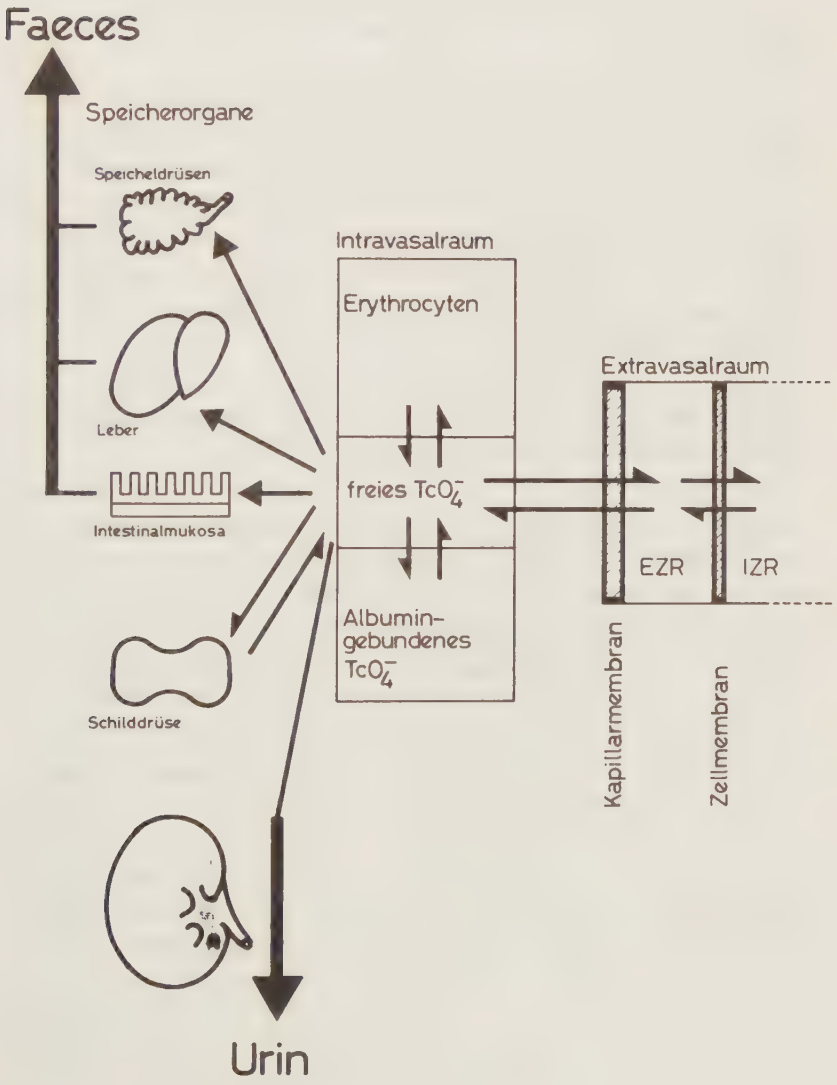
Dies ergibt sich daraus, daß in den zu untersuchenden Strukturen Haut, Fettgewebe und Muskulatur keine nennenswerte Anreicherung im Meßintervall zu erwarten ist (HAYS et. al 1973). Die aktiv anreichernden Strukturen sind meßtechnisch ausschaltbar. Die kurze physikalische Halbwertszeit ermöglicht die engmaschig geplante Verlaufskontrolle durch wiederholte Messungen über mehrere Tage. Die reine γ-Strahlung empfiehlt sich mit ihrer relativ geringen Energie für die Anwendung an oberflächlich gelegenen Organen, wie Haut und Muskulatur. Die ausschließliche Nutzstrahlung ermöglicht eine geringe Strahlenexposition für Untersucher und Versuchstier.

Wenngleich exakte Messungen über die Stärke der Albuminbindung des Pertechnetats in der Literatur nicht vorhanden sind, so liegt bei der zu erwartenden massiven Kapillarwandschädigung eine Extravasation vor allem der Albumine vor, die eine erhöhte extravasale Konzentration auch von eventuell noch eiweißfixiertem Technetium bewirken und damit diesen Zustand in den zu registrierenden Impulsraten besonders hervorheben würde.
Generell würde eine gewisse Bindung des Ions im Gefäß eine eher zu niedrige Impulsrate im Verhältnis zum vorliegenden Ödemvolumen bedeuten, wenn normale Permeabilitätsverhältnisse vorlägen.

Zuletzt sei angefügt, daß das Radioisotop wegen seiner breiten Verwendbarkeit in der nuklearmedizinischen Klinik relativ leicht erhältlich ist.

VERTEILUNGS-RÄUME DES TcO_4^-

ABB.3



III. Material und Methode

1. Versuchstier und Lappenspenderegion

Als Versuchstier wurde das Göttinger "mini-pig" mit einem durchschnittlichen Gewicht von 20 bis 30 kg gewählt.

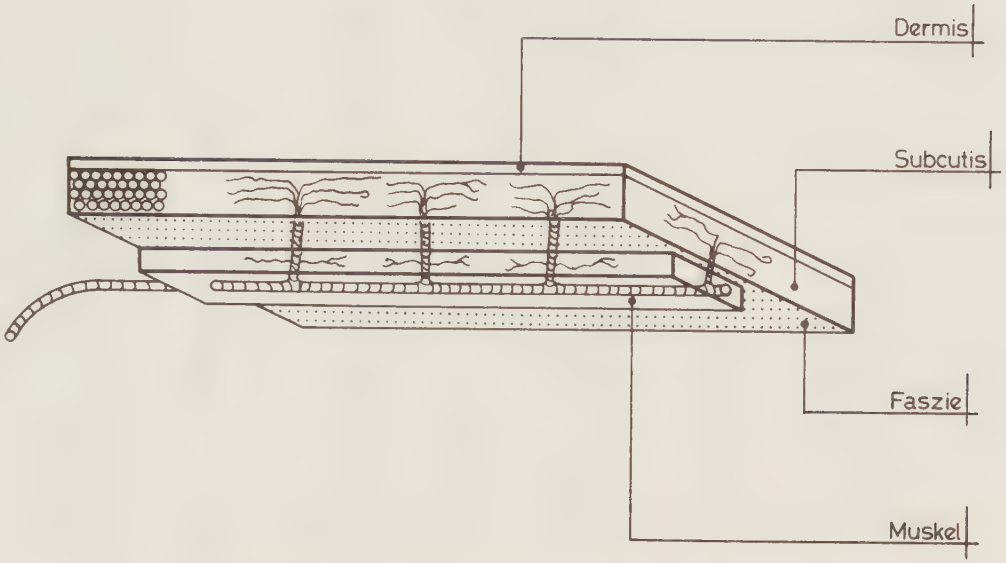
Diese Tiere sind durch ihre Züchtung mit den erforderlichen langen Narkosedauern belastbar. Die Vergleichbarkeit der zu untersuchenden Gewebe mit dem Menschen ergibt sich aus der morphologischen Übereinstimmung durch das Vorliegen eines musculo-kutanen Blutversorgungstyps der Haut, eines reichlichen subkutanen Fettpolsters und physiologischer und enzymhistochemischer Ähnlichkeiten zum menschlichen Gewebe, wie von KARASEK und OEHLERT 1968 und MEYER und NEURAND 1975 beschrieben.

Als Transplantationsmodell wurde der von RIEDIGER (1980) angegebene Myokutanlappen benutzt.
Als Lappenspenderegion des Transplantats wurde das Epigastrium gewählt. Das Transplantat wird durch die Vasa epigastrica superioria versorgt. Es umfaßt Bauchhaut, subkutanes Fettgewebe, M. panniculus carnosus, das obere Blatt der Rektusscheide und den M. rectus abdominis. Seine Gefäßversorgung entspricht dem axialen Muster und musculo-kutanen Gefäßbaum. Es wird also von einem parallel zur Lappenachse verlaufenden Gefäßstrang und senkrecht von ihm abzweigenden Rami perforantes versorgt (Abbildung 4). Ein superfizieller und ein tiefer Venenplexus, getrennt durch subkutanes Fettgewebe, ermöglichen den venösen Abstrom (TAYLOR AND DANIEL 1975).

Die Grenzen des Transplantats wurden einmal durch Disulfin-Blue-Farbstoffinjektion vor der operativen Bildung des Lappens bestimmt (ACLAND 1977, BOECKX, DE CONINCK, VANDERLINDEN 1976).

MUSKULOKUTANER GEFÄSSVERSORGUNGSTYP

ABB. 4



2. Operatives Vorgehen

Das operative Vorgehen bestand in der Umschneidung des Transplantates, Monopolisierung seiner Gefäßversorgung auf die oben genannten Gefäße und Wiedereinnähen in das eigene Bett. Die Durchtrennung und Anastomose der Gefäße am Ort der Transplantation wurden durch Abklemmen von Arterie und Vene imitiert. Als Vergleichswert wurde am selben Tier im Bereich der homolateralen, unteren Bauchwand ein Kontrollfeld benutzt, das dieselben Strukturen wie das Transplantat aufweist.

Narkose und Medikation

Die Tiere wurde jeweils mit Ketanest (Parke-Davis/0,2 ml/kg), Stresnil (Fa. Janssen/0,2 ml/kg) und Atropinum sulfuricum (Cascan, 0,5 mg) prämediziert. Die Narkose erfolgte durch i.v. appliziertes Nembutal (Abott) in einer Dosierung von 0,2 ml/kg x h. Dadurch erreichten wir eine gleichmäßige Narkosetiefe, so daß die Messungen ungestört waren. Eine Intubation war nicht notwendig. Pro Sitzung wurden ca. 100 ml isotoner NaCl-Lösung infundiert, um operative Blutverluste zu ersetzen, bzw. den intravenösen Zugang offen zu halten. Über 5 bzw. 8 Tage erhielten die Tiere prophylaktisch 1 Mega Penicillin/die i.m. (Megacillin).

Meßtechnische Vorbereitungen

Zur Abschirmung des zu messenden Gewebsvolumen vom restlichen Körper wurde den beiden Meßfeldern Blei unterlegt. Bleiplatten mit einer Dicke von 4 mm (Dämpfung der Strahlung auf 1/1000) und 7 x 7 cm Fläche wurden in doppelter Lage einer Plastikfolie (Steridrape) verpackt, um eine Reaktion auf herausdiffundierende Bleiionen zu vermeiden. Durch Längsschnitte im Bereich der späteren lateralen Begrenzung des Transplantats und am Ort des Kontrollfeldes wurden die

Platten unter sterilen Bedingungen auf das untere Blatt der Rectusscheide gelegt und durch Naht fixiert. In der selben Sitzung wurde ein zentraler Venenkatheter in die Vena jugularis oder subclavia gelegt. Zwei Stunden später erfolgte die erste Messung der Impulsrate mit 99m-Technetium- Pertechnetat.

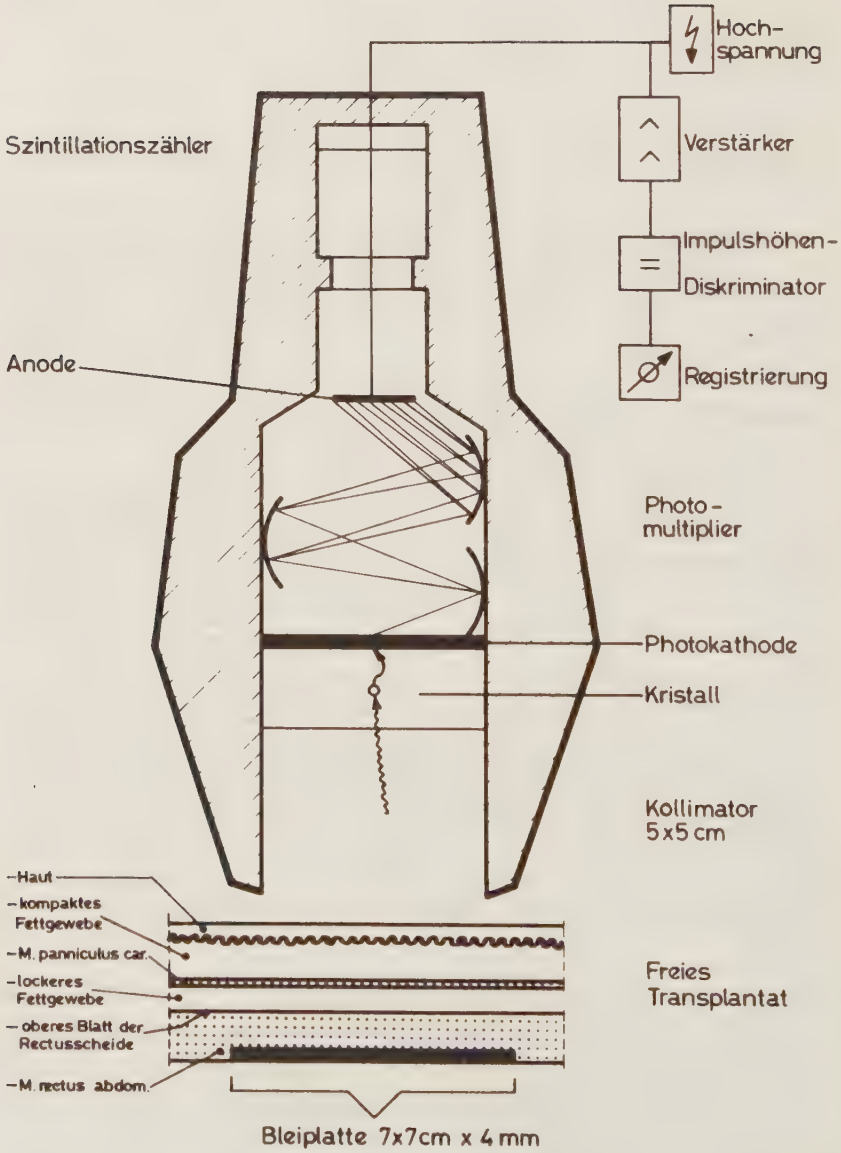
Operative Bildung der Transplantate

24 Stunden nach Einlegen der Bleiplatten wurde das Transplantat gebildet. Nach Rasur und Desinfektion mit Merfen wurde der Myokutanlappen umschnitten und unter Erhaltung seines Gefäßstiels von cranial her völlig mobilisiert. Die Gefäße wurden isoliert und bei einem Teil der Versuchstiere über eine 1 cm lange Strecke die arterielle Adventitia abpräpariert, um einen Einfluß des vermutlich adventitiell lokalisierten neuralen Tonisierungsmechanismus der Gefäße auszuschalten.
Nach sorgfältiger Blutstillung, insbesondere Unterbindung der kaudalen epigastrischen Gefäße und Kontrolle der erhaltenden Zirkulation, wurde das Transplantat schichtweise wieder eingenäht. Nebacitin-Styli wurden eingebracht.

Meßtechnisches Vorgehen

Zur Bestimmung der Hintergrundsaktivität wurden Raumaktivität und Restaktivität des Tieres bestimmt. Die Umgebungstemperatur lag konstant bei 24 °C.
Die eingelegten Bleiplatten wurden durch Palpation und Sondierung mit dünner Kanüle lokalisiert und markiert.

MESSANORDNUNG ABB. 5



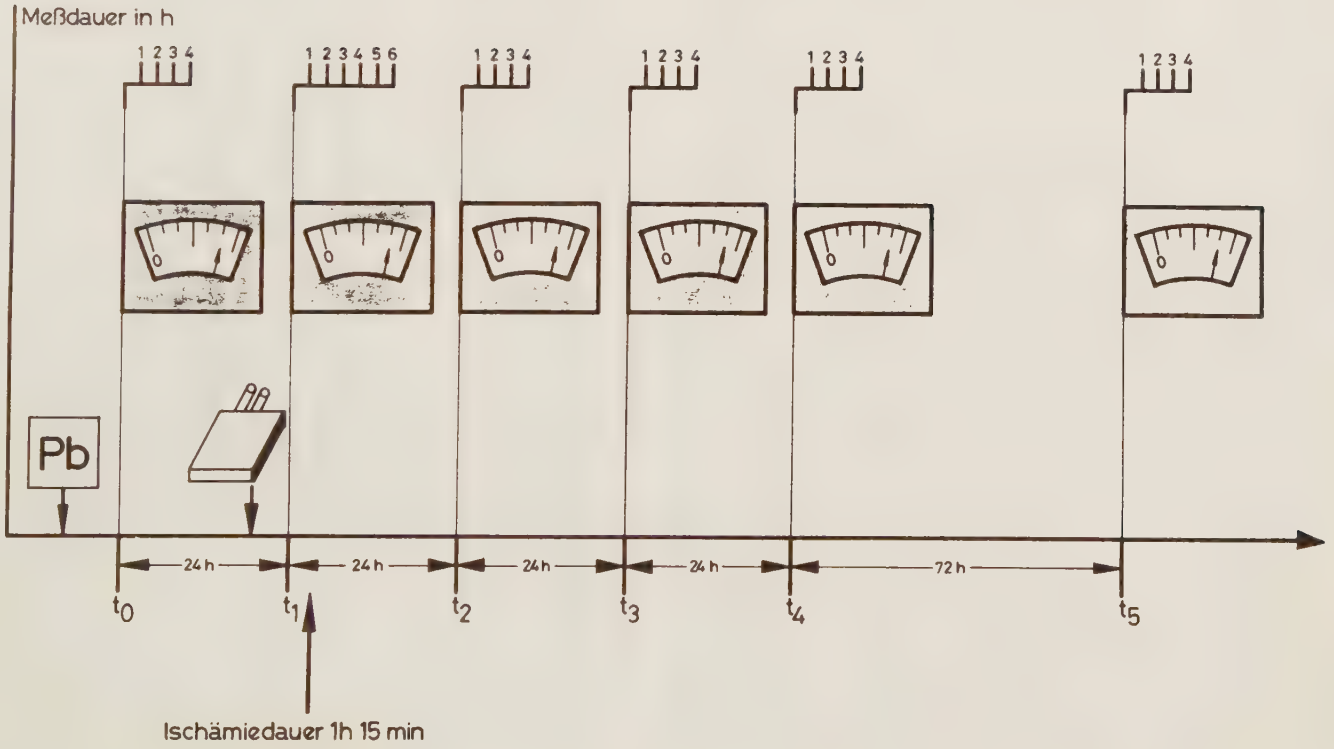
Nach Gewicht des Tieres wurden durchschnittlich 8 mCi in 2 ml NaCl-Eluat aus dem Technetium-Generator (Fa. Behringwerke) zentral i.v. injiziert. Dies bedeutet eine Inkorporation von $0,25 \times 10^{-9}$ g/kg und eine Strahlenexposition pro Tier und Meßgang von 0,4 rad.

Die Messung der Impulsrate erfolgte mit dem Natriumjodid-Szintillationszähler (Abbildung 5) "Picker Dual Meter" (Fa. Picker Instruments). Der Kollimator hatte eine Größe von 5 x 5 cm. Die Impulsraten wurden durch einen Schreiber kontinuierlich ab Injektionszeitpunkt registriert. Es wurde mit zwei Sonden Meßfeld und Kontrollfeld synchron gemessen. Die Meßzeit betrug vier Stunden.
Die erste Messung erfolgte nach Einlage der Bleiplatten zur Bestimmung des Ausgangswertes. Zwei Stunden nach operativer Bildung des Transplantats wurde wieder injiziert und über 45 Min. gemessen. Die freipräparierten Gefäße wurden dann mit Gefäßklemmen nach Acland abgeklemmt. Die Registrierung der Werte wurde fortgesetzt, nach 45 Min. die Vene, 30 Min. später die Arterie wieder geöffnet. Ab diesem Zeitpunkt betrug die Meßdauer noch vier Stunden.

Wie aus dem Messchema (Abbildung 6) hervorgeht, wurden die Impulsraten weiterhin 24, 48, 72 und bei vier Tieren 144 Stunden nach Öffnen der Arterie gemessen. Die Meßreihe wurde an zehn Transplantaten durchgeführt.

MESSCHEMA

ABB.6



Legende Abbildung 6

t_0 - Bestimmung des Ausgangswertes nach Einlage der Bleiplatten und eines zentralen Venenkatheters.

t_1 - 2 h nach Bildung des Transplantates. Kontinuierliche Messung vor, während und nach Abklemmen der Vasa epigastrica superioria.

t_2 - 24 Stunden nach Öffnen der Arterie

t_3 - 48 Stunden nach Öffnen der Arterie

t_4 - 72 Stunden nach Öffnen der Arterie

t_5 - 144 Stunden nach Öffnen der Arterie

Einlage der Bleiplatten

Bildung des Transplantats

Injektion und Messung der Impulsrate

4. Statistische Verfahren

1. Für die Auswertung werden die kontinuierlich registrierten Kurven diskretisiert, indem die Ordinatenwerte y_{ijk} in 10-minütigen Intervallen ausgemessen werden. Die Summe dieser Ordinatenwerte $Y_{\cdot jk} = \sum_{i=1}^{24} y_{ijk}$ ist proportional der Fläche unter der Kurve. Sie gilt als Impulsrohwert des j-ten Tieres zum k- ten Zeitpunkt für das Transplantat-Areal. Ein entsprechender Wert $X_{\cdot jk} = \sum_{i=1}^{24} x_{ijk}$ wurde für das Kontrollfeld berechnet.
Weiterhin wurde die Messung zum Zeitpunkt t_o als Maß für das normale Verhältnis der beiden Felder zueinander angenommen, um Unterschiede in der Technetium-Einlagerung, bedingt durch unterschiedliche Lage, Blutversorgung, Dicke des Gesamtvolumens und der einzelnen Gewebsschichten im Normalzustand zu berücksichtigen. Der Faktor $Y_{\cdot jt_o} \times 100/X_{\cdot jt_o}$ ging in alle weiteren Berechnungen mit ein. Für weitere Betrachtungen wurde pro Tier und Messung die Zufallsvariable $Z_{jk} = Y_{\cdot jk}/X_{\cdot jk} \times Y_{\cdot jt_o} \times 100/X_{\cdot jt_o}$ gewählt, um eine Relativierung der Impulsrate auf das Kontrollfeld zu erhalten.

2. Für alle Tiere werden in Säulendiagrammen die Z_{jk} - Werte dargestellt.

3. Pro Zeitpunkt k wird der Mittwelwert $\bar{Z}_{jk}$ gebildet, die Standardabweichung berechnet und die Werte im Säulendiagramm dargestellt. Eine zweite Mittelwertsdarstellung erfolgt für die beiden Gruppen mit unterschiedlichem Operationsverfahren.

4. Für ausgewählte Tiere werden die Verläufe vor, während und nach der ischämischen Phase graphisch dargestellt, indem zu jedem 10-minütigen Intervall der Quotient $z_{jk} = y_{ijk}/x_{ijk} \times Y_{\cdot jt_o} \times 100/X_{\cdot jt_o}$ abgetragen wird.

5. Um das Verhalten normalen Gewebes gegenüber Technetium darzustellen, werden für neun der Kontrollfelder zum Zeitpunkt t_1 die registrierten Impulsraten nach dem Faktor der physikalischen Halbwertszeit korrigiert (GEIGY WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN 1968) und in 10-minütigen Intervallen als Prozent des jeweils maximal registrierten Wertes ausgedrückt. Für jeden Zeitpunkt wird der Mittelwert mit Standardabweichung ausgerechnet und als Kurve über sieben Stunden abgetragen.

6. Um die relativ erhöhte Einlagerung des tracers in das Meßfeld verglichen mit dem Kontrollfeld optisch zu demonstrieren, werden für die Zeitpunkte t_1 bis t_5 die nach dem Faktor $Y_{\cdot jt_o} \times 100/X_{\cdot jt_o}$ korrigierten y_{ijk} Werte in Prozent des gleichzeitig registrierten Kontrollfeldwertes x_{ijk} ausgedrückt und als Mittelwerte der zehn Meßreihen graphisch dargestellt.

7. Zur Entscheidung der Frage, ob die operative Bildung des Transplantats und die ischämische Phase einen mehr als rein zufälligen Effekt auf den Ödemverlauf hat, wird der Friedmann-Test (WEBER 1972) herangezogen.

Falls die globale Nullhypothese - gleiche mittlere Technetium-Einlagerung zu allen Zeitpunkten - verworfen wird, wird mittels Test nach Wilcoxon und Wilcox (SACHS 1973) die Entscheidung herbeigeführt, zu welchen Zeitpunkten sich die Technetium-Einlagerung mehr als rein zufällig unterscheidet.

Für den Friedmann-Test wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 1\%$ vorgegeben für den Fehler 1. Art. Der kritische Wert beträgt dann bei 5 Zeitpunkten 13,28. Für den Test nach Wilcoxon und Wilcox beträgt der kritische Wert bei 5% Irrtumswahrscheinlichkeit 19,3.

Übersteigt der errechnete Wert den angegebenen Wert, dann gilt der beobachtete Unterschied als statistisch signifikant. Wird der kritische Wert nicht erreicht, dann gilt das Ergebnis als mutmaßlich zufallsbedingt und statistisch nicht signifikant.

IV. Ergebnisse

1. Allgemeine Gesichtspunkte

Alle Transplantate überlebten. Ihre Einheilung vollzog sich in allen Fällen ohne Infektion oder andere Komplikationen. Die Narkose wurde gut vertragen.

Besonders 24 und 48 Stunden nach Öffnen der Arterie war eine Schwellung sichtbar und zu tasten. Der Lappen war zu diesen Terminen subjektiv wärmer als seine Umgebung.

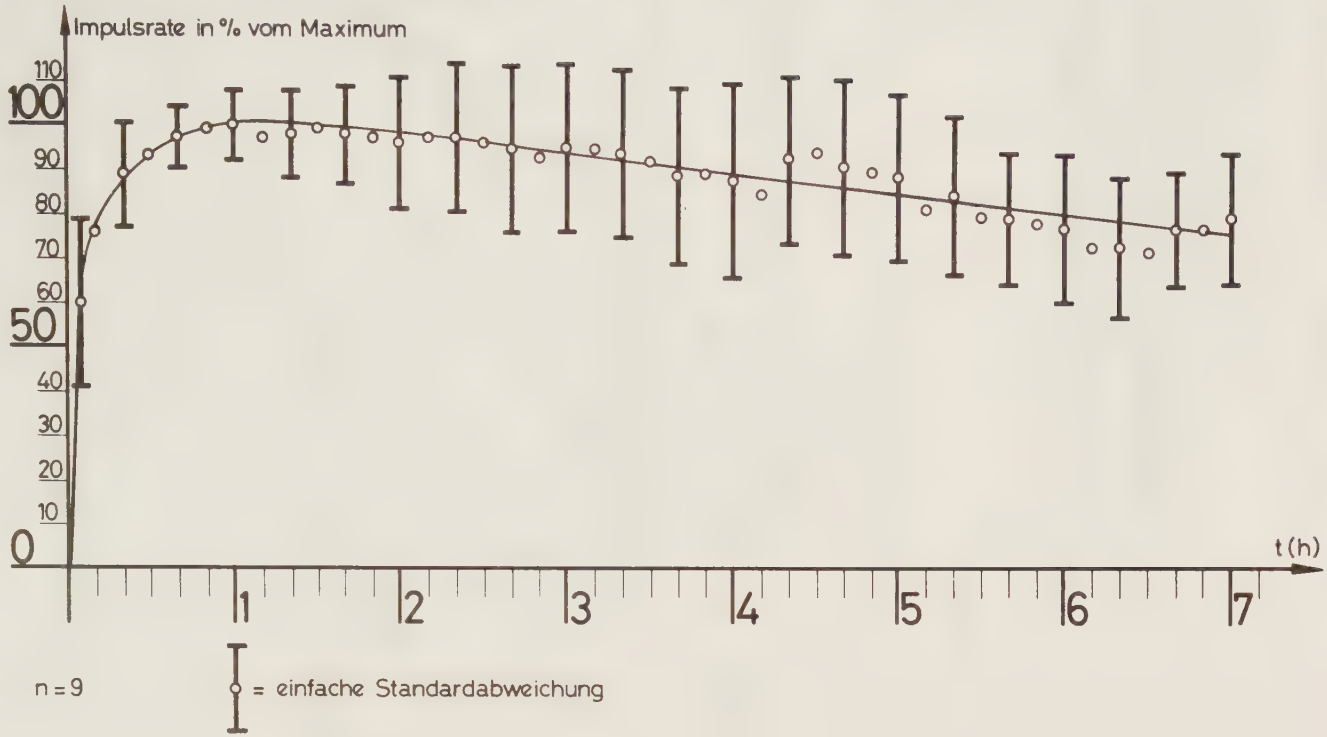
2. Spezieller Teil

Impulsratenverlauf über den Kontrollfeldern

Die an neun Kontrollfeldern gewonnene Kurve der Impulsraten (Abbildung 7) 24 Stunden nach Einlage der Bleiplatte zeigt nach einem sofortigem Anstieg der Impulsrate auf 50% des Maximums einen kontinuierlichen Anstieg auf 100% eine Stunde nach Injektion. Der abfallende Teil der Kurve verläuft geradlinig und erreicht nach 7 Stunden 80%. Die Werte wurden nach der physikalischen Halbwertszeit korrigiert.

IMPULSRATENVERLAUF ÜBER DEN KONTROLLFELDERN

ABB. 7



Relatives Niveau der TcO_4^--Einlagerung zu den vier Meßzeitpunkten

Die vier in Abbildung 8 gezeigten Kurven stellen die Mittelwerte aus zehn durchgeführten Meßreihen dar und lassen die Impulsrate im Vergleich zum synchron registrierten Kontrollfeld erkennen. Bei gleichem Verhalten würde der Kurvenverlauf zufällig um die 100 % - Linie schwanken.

Es zeigt sich

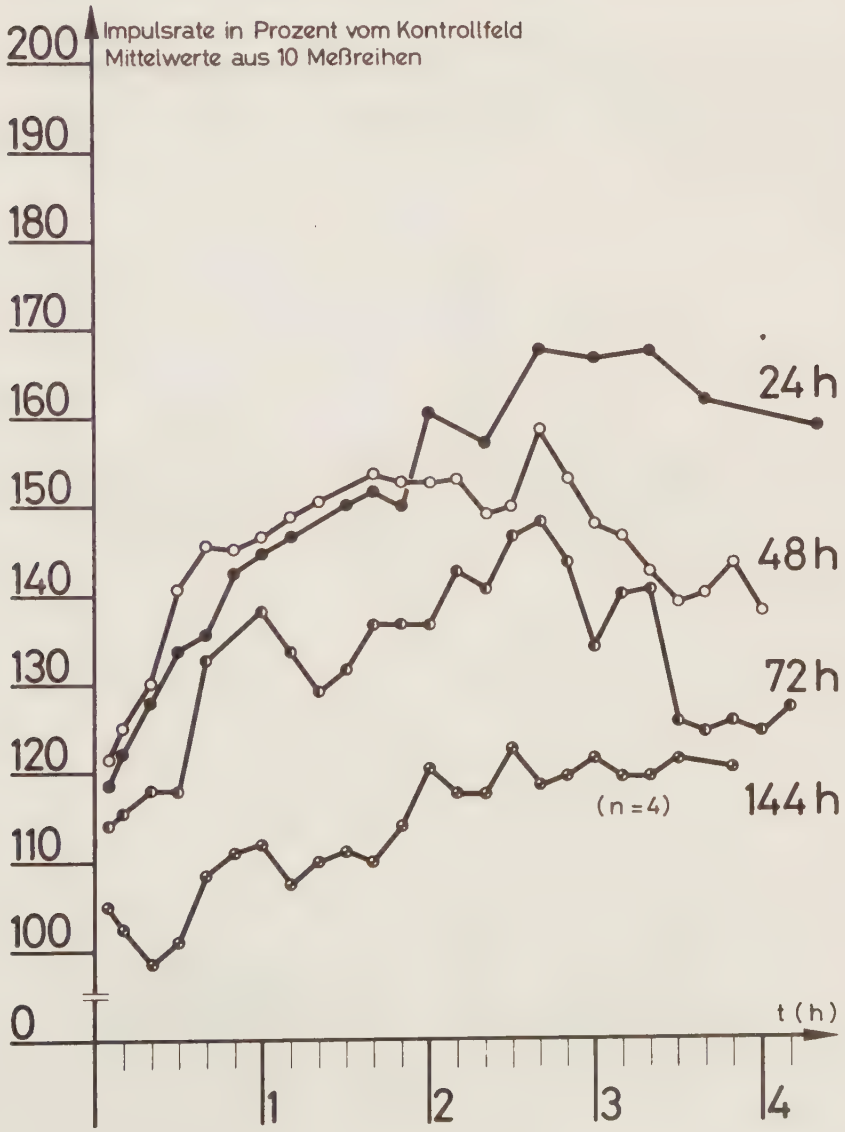
- die Abnahme des Maximalwertes gemäß dem Abstand zum ischämischen Trauma

- ein spätes Erreichen des Maximalwertes besonders zum 24-Stunden-Zeitpunkt mit abnehmender Tendenz zum Zeitpunkt 144 Stunden

- ein frühes Einschwenken der Kurve bei 144 Stunden auf eine Parallele zur Abszisse

RELATIVES NIVEAU DER TCO_4^--EINLAGERUNG ZU DEN VIER MESSZEITPUNKTEN

ABB. 8



Einzelverläufe

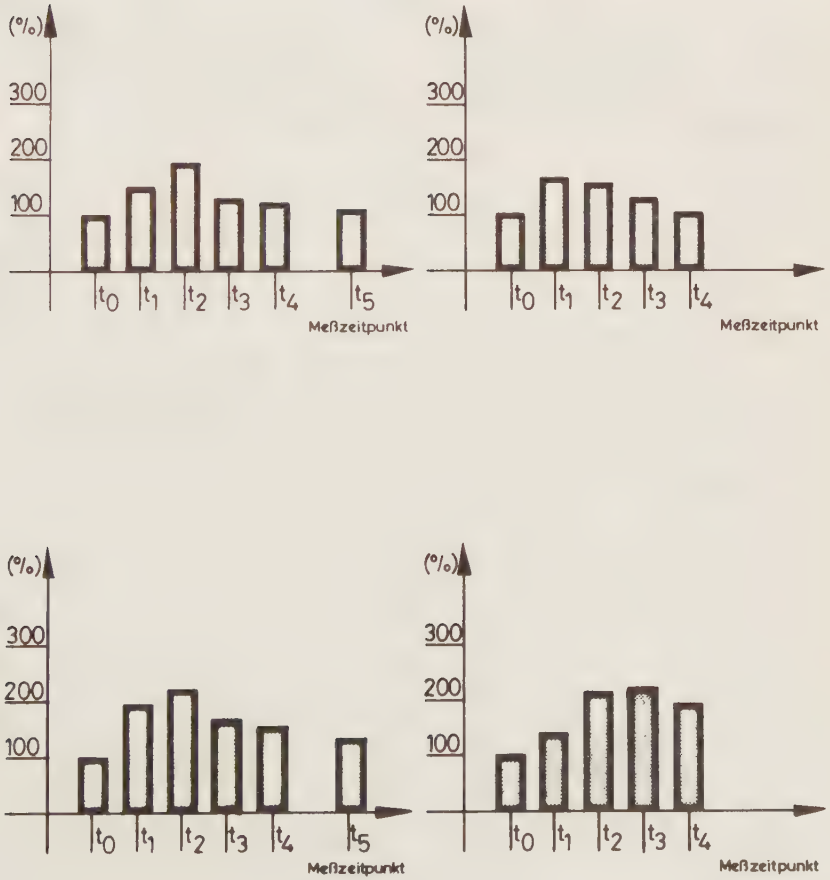
Die Säulendiagramme der Einzelmessungen zeigen ein unterschiedliches Verhalten je nach gewähltem Operationstyp.

Die Gruppe der Transplantate mit **abpräparierter Adventitia** am arteriellen Gefäß in Abbildung 9a zeigen eine Erhöhung der Impulsrate bereits zum Zeitpunkt t_1 und ein Maximum in drei Fällen zum Zeitpunkt t_2. Zum Zeitpunkt t_5 waren die Werte fast zum Ausgangspunkt zurückgekehrt.

4 EINZELVERLÄUFE VON TRANSPLANTATEN MIT ABPRÄPARIERTER ARTERIELLER ADVENTITIA

ABB.9a

Verhältnis der Kurvenflächen von Meßfeld zu Kontrollfeld

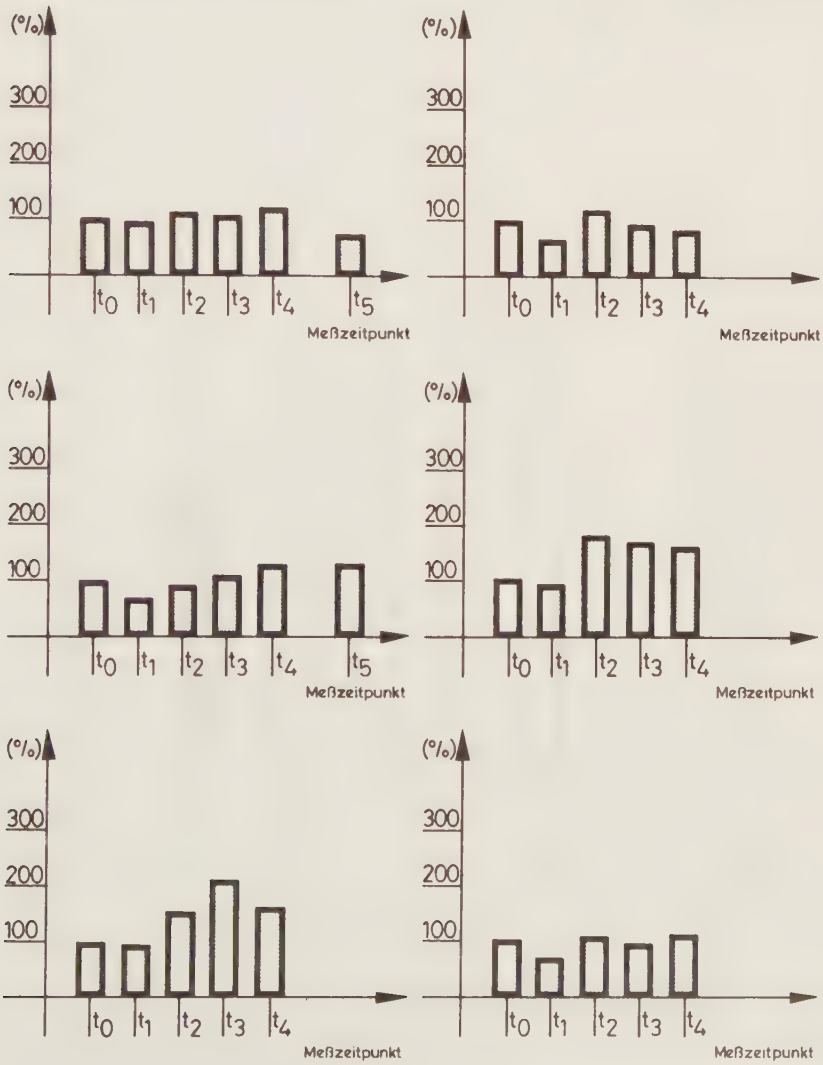


Die Transplantate **mit erhaltener Adventitia** am zuführenden Gefäß zeigen in Abbildung 9b zum Zeitpunkt t_1 eine nicht gesteigerte Impulsrate und ein jeweils nicht deutlich ausgeprägtes Maximum zwischen t_2 und t_4.

6 EINZELVERLÄUFE VON TRANSPLANTATEN MIT ERHALTENER ARTERIELLER ADVENTITIA

ABB. 9b

Verhältnis der Kurvenflächen von Meßfeld zu Kontrollfeld

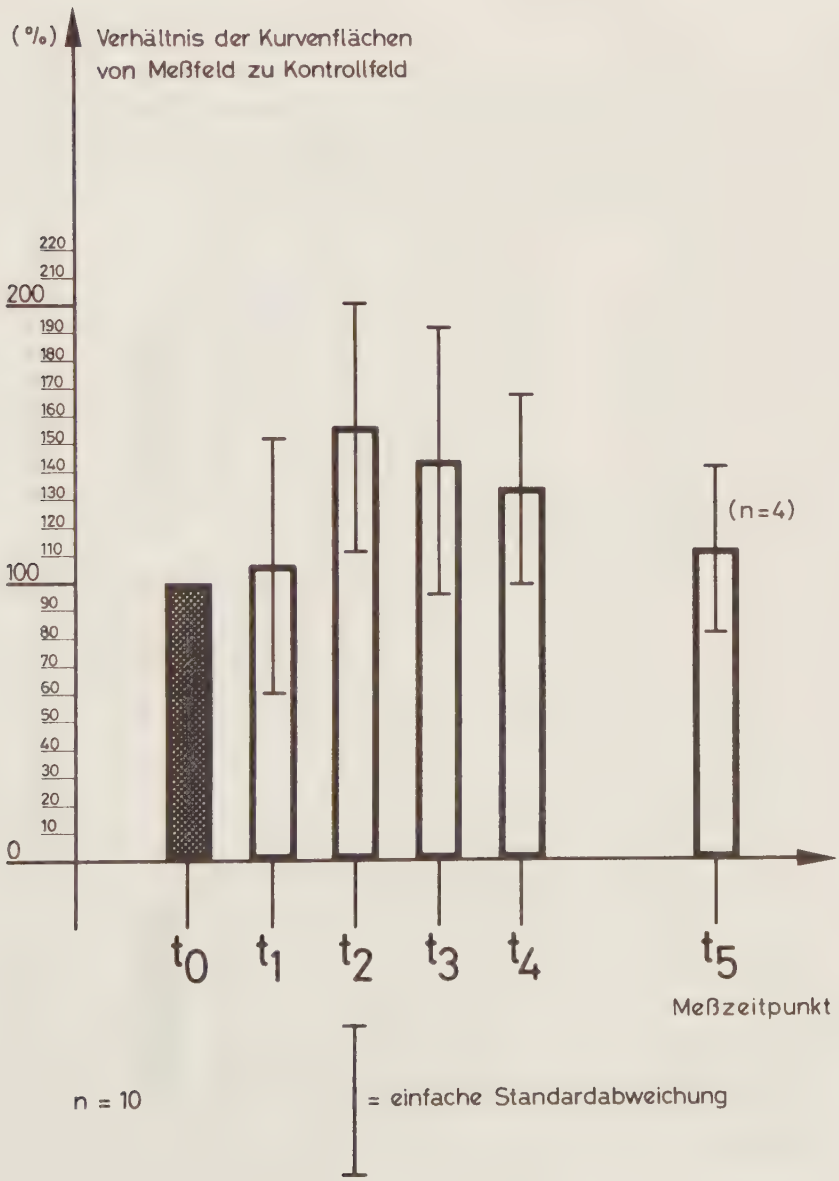


Mittelwertsdiagramm aller Transplantate

Die Abbildung 10 zeigt eine maximale Impulsrate zum Zeitpunkt t_2 mit Rückbildung um je 10% zu den folgenden Zeitpunkten. Auch der t_5 - Wert liegt noch 12% über dem Ausgangswert.

MITTELWERTSDIAGRAMM

ABB. 1o

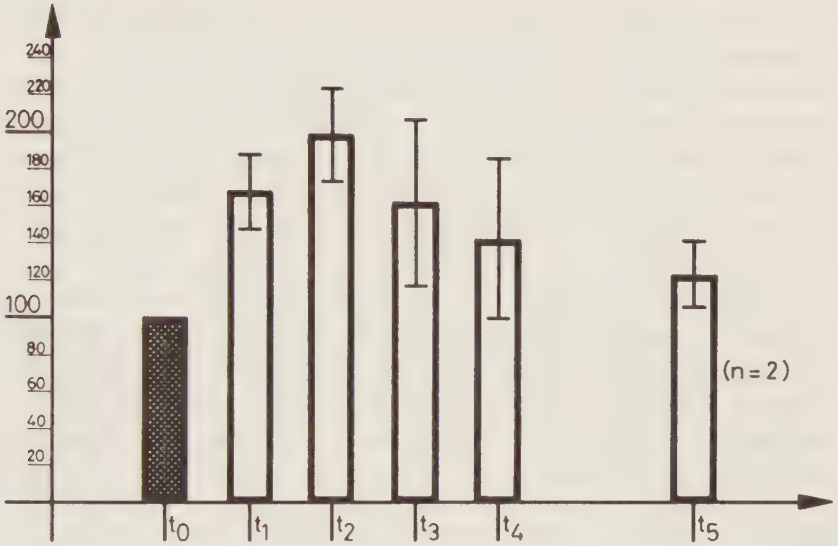


Mittelwertsdiagramme der beiden durch unterschiedliche Operationsverfahren behandelten Transplantatgruppen

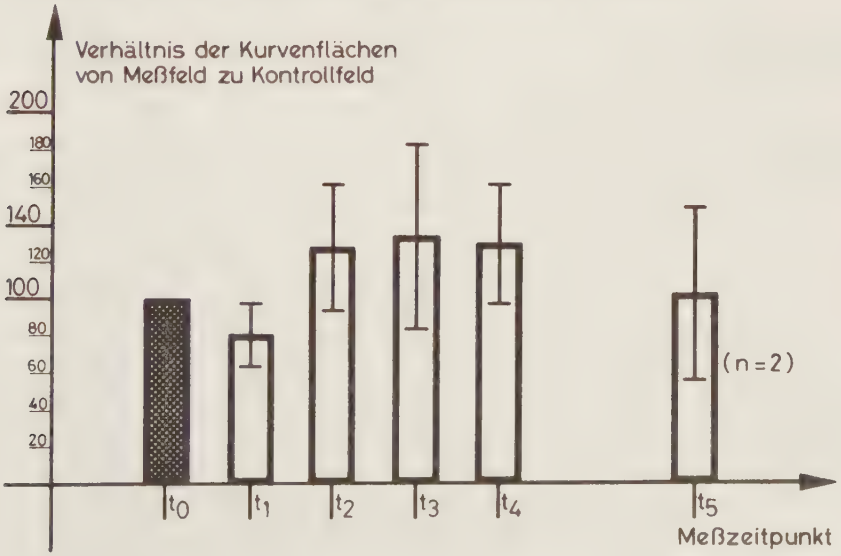
Die beiden Säulendiagramme demonstrieren bei der Gruppe der Transplantate mit abpräparierter Adventitia in Abbildung 11a das deutliche Maximum von 200% bei t_2 im Gegensatz zum wenig ausgeprägten Höchstwert von 135% zu t_3 bei den Transplantaten mit belassener Adventitia in Abbildung 11b.

MITTELWERTSDIAGRAMM ABB. 11

a) der Transplantate mit abpräparierter Adventitia (n=4)



b) mit erhaltener Adventitia (n=6)



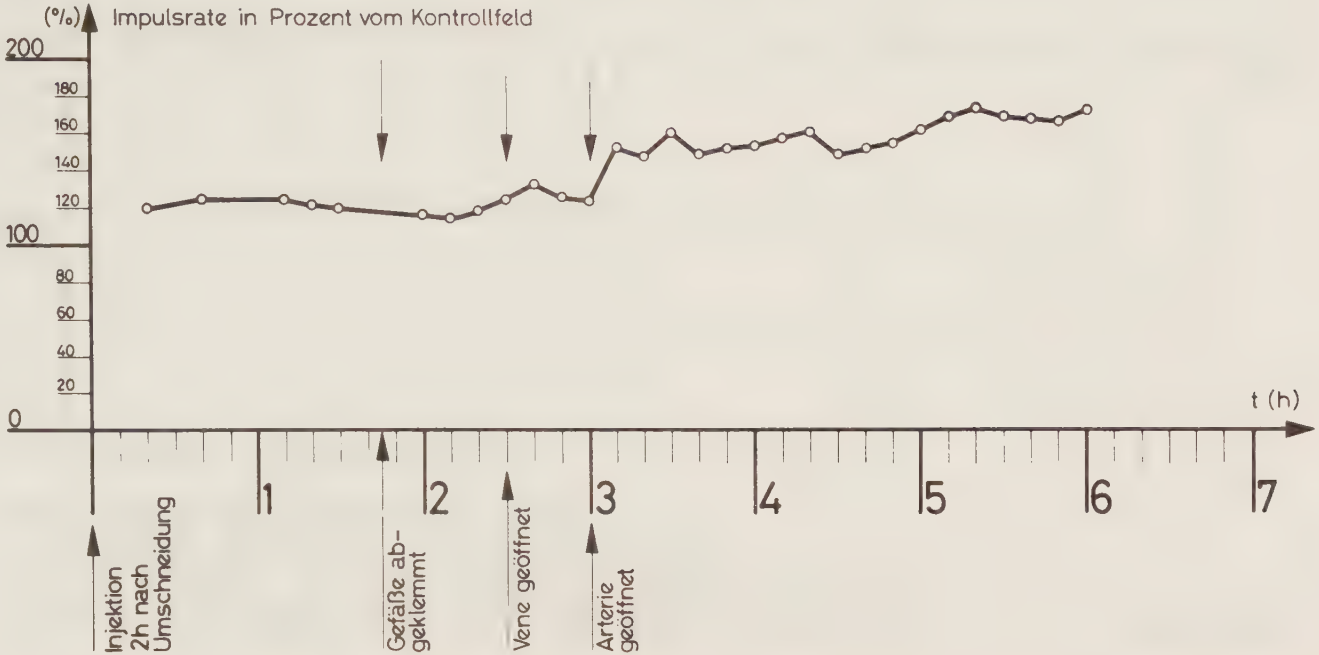
Impulsratenverlauf vor, während und nach ischämischer Phase

Um näheren Aufschluß über das Verhalten der Transplantate auf die ischämische Schädigung zu erhalten, werden hier exemplarisch zwei Impulsratenverläufe gezeigt. Das Transplantat mit **abpräparierter Adventitia** in Abbildung 12a zeigt von Beginn an ein höheres Niveau gegenüber dem Ausgangswert. Unter der Abklemmung bleibt der Verlauf konstant, steigt leicht nach dem Öffnen der Vene, sprunghaft auf 150% nach Öffnen der Arterie, um dann langsamer weiter anzusteigen.

Das Transplantat mit **erhaltener Adventitia** am arteriellen Gefäß in Abbildung 12b zeigt ein niedrigeres Niveau der Impulsrate nach Bildung des Lappens. Das Verhalten unter der Abklemmung ist ähnlich, der plötzliche Anstieg nach Öffnen des Gefäßes bleibt jedoch aus. Es erfolgt ein langsamer Anstieg innerhalb des Meßzeitraumes bis in Höhe des Ausgangswertes vom Vortag.

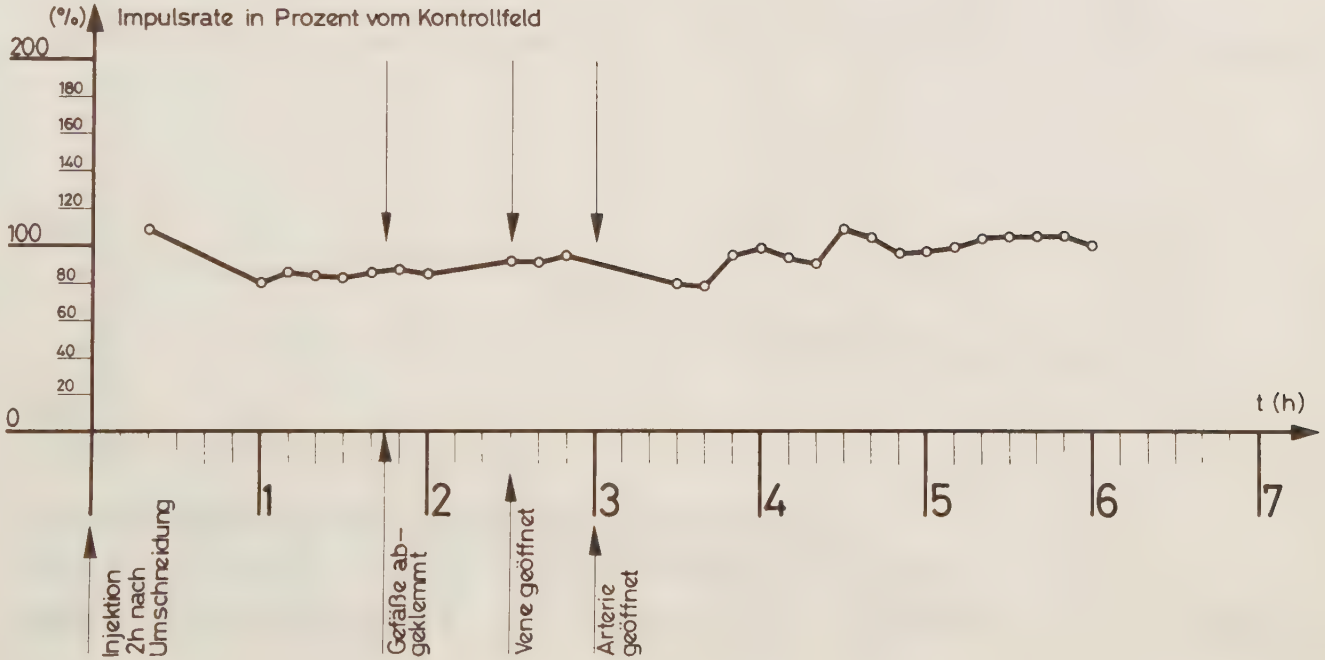
IMPULSRATENVERLAUF VOR, WÄHREND UND NACH ISCHÄMISCHER PHASE, TRANSPLANTAT MIT AB-PRÄPARIERTER ARTERIELLER ADVENTITIA

ABB. 12a



IMPULSRATENVERLAUF VOR, WÄHREND UND NACH ISCHÄMISCHER PHASE, TRANSPLANTAT MIT ERHALTENER ARTERIELLER ADVENTITIA

ABB. 12b



3. Statistische Auswertung

In Tabelle 1 sind die Meßwerte Z_{jk} mit den Rangzahlen RZ_{jk}, sowie die statistischen Kenngrößen mit der Summe der Rangzahlen $RZ_{.k}$ für den Friedmann-Test aufgeführt, um die Signifikanz der Abbildung 10 als Mittelwertsdarstellung aller zehn gemessenen Transplantate zu prüfen.

Tabelle 1 Meßwerte Z_{jk}, statistische Kenngrößen, Rangzahlen RZ_{jk} und Rangzahlensumme $RZ_{.k}$

k / j	t_o	RZ	t_1	RZ	t_2	RZ	t_3	RZ	t_4	RZ	t_5
1	0.86	1	1.35	4	1.66	5	1.10	3	1.05	2	0.95
2	1.08	2	1.07	1	1.67	3	2.32	5	1.79	4	-
3	1.87	4	1.23	1	2.17	5	1.72	3	1.59	2	-
4	1.28	1	2.19	5	2.14	4	1.72	3	1.29	2	-
5	1.07	3	0.61	1	1.18	5	1.03	2	1.16	4	-
6	0.66	1	0.98	2	1.39	4	1.45	5	1.30	3	-
7	1.34	2	1.22	1	1.45	4	1.44	3	1.61	5	0.92
8	0.98	3	0.72	1	0.92	2	1,08	4	1.28	5	1,31
9	0.76	2	0.71	1	1.39	5	1.33	4	1.27	3	-
10	1.20	1	2.34	4	2.68	5	2.05	3	1.83	2	1.63
$\bar{Z}_{jk}$	1.11		1.24		1.67		1.52		1.42		1.20
s	0.35		0.59		0.53		0.43		0.27		0.34
$RZ_{.k}$	20		21		42		35		32		-

Tabelle 2

Differenzen zwischen den Rangzahlsummen $RZ_{.k}$ der Zeitpunkte t_1 - t_4

	t_1	t_2	t_3	t_4
t_0	1	22	15	12
t_1	-	21	14	11
t_2		-	7	10
t_3			-	3
t_4				

Da sich die Prüfgröße für den Friedmann-Test mit 18,0 größer als der kritische Wert von 13,28 errechnet, wird das Ergebnis als statistisch signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,01$ betrachtet.

Für die Entscheidung, zwischen welchen Meßzeitpunkten der Unterschied signifikant ist, werden in Tabelle 2 für den Test nach Wilcoxon und Wilcox alle möglichen Differenzen zwischen den Rangzahlsummen der einzelnen Zeitpunkte gebildet.
Es ergibt sich, daß die Differenzen sowohl zwischen dem Normalwert (t_0) als auch dem Zeitraum unmittelbar nach Öffnen der Arterie (t_1) sowie dem Meßwert 24 Stunden nach Öffnen der Arterie andererseits über dem kritischen Wert von 19,3 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ liegen und damit als statistisch signifikant angesehen werden müssen.

V. Diskussion

Bei der Untersuchung der Ödembildung im freien Myokutanlappen mit der beschriebenen Methode ergab sich, daß das frei diffundierende ^{99m}-TcO_4^- sich in nicht alteriertem Muskel-Fett-Haut-Gewebe erwartungsgemäß in typischer intravasaler Anflutungsphase und folgender einstündiger Verteilungsphase anreichert. Dieser Prozeß wird durch eine vierstündige Meßzeit vollständig erfaßt.

In den gemessenen Transplantaten stellt sich der Verteilungsraum des tracers als vergrößert mit einer längeren Verteilungsdauer dar, was dem verlängerten Diffusionsweg entsprechen dürfte. Die Werte normalisieren sich im zeitlichen Abstand zum ischämischen Trauma.
Transplantate mit abpräparierter Adventitia ihrer Arterie zeigten eine maximale Ödementwicklung 24 Stunden nach Gefäßanschluß, die sich nach 6 Tagen bis auf 10% normalisiert hatte.

Transplantate mit erhaltener Adventitia am zuführenden Gefäß zeigten eine weniger starke Ausprägung des Ödems zwischen 24 und 72 Stunden nach Öffnen der Arterie, das sich nach 6 Tagen normalisiert hatte.

Das Auftreten eines Ödems bei beiden operationstechnisch verschiedenen Gruppen weist darauf hin, daß sowohl in den Transplantaten mit erhaltener Tonusregulation und beschriebenem vermindertem Blutfluß, den man im Sinne des no-reflow Phänomen erklären kann, als auch bei operationsbedingtem Verlust der Tonusregulation und erhöhtem Blutfluß (RIEDIGER 1980) der durch die ischämische Kapillarwandläsion gesetzte Schaden als Ödembildung unmittelbar nach Wiederherstellung der Zirkulation beginnt, manifest zu werden. Dieses Ödem propagiert sich nicht selbst, sondern hatte sich nach sechs Tagen fast vollständig zurückgebildet.

Von klinischer Bedeutung ist die Tatsache, daß das gewählte Transplantationsmodell mit der Ischämiedauer von 75 Minuten, die derzeit der ungefähren Operationsdauer eines erfahrenen Chirurgen entspricht, in allen Fällen toleriert wurde. Bei der nicht zu vermeidenden Entfernung der arteriellen Adventitia unter der Operation ist eine erhebliche Ödementwicklung in freien Myokutanlappen mit maximaler Ausprägung nach 24 Stunden zu erwarten, die sich nach 6 Tagen weitgehend normalisiert. Eine entlastende Therapie im Sinne einer Stichelung des Lappens oder Verwendung von Hirudo medicinalis ist in den ersten 48 Stunden nach Anastomosen-Naht sinnvoll, auch wenn es in dieser Versuchsreihe jeweils zur selbständigen Normalisierung der Verhältnisse kam.

Die Ödemmessung erwies sich hierbei als empfindlicher Parameter der Stoffwechselsituation der freien Transplantate, die noch länger Veränderungen im Stoffwechsel der untersuchten Gewebe nachwies, als dies bei Messung anderer Parameter der Fall ist.

VI. Zusammenfassung

An zehn Göttinger Miniaturschweinen wurden unter Verwendung mikrochirurgischer Technik an kombinierten Myokutanlappen Ödemmessungen durchgeführt.

Die Transplantate standen nur über die Vasa epigastrica superioria mit dem Restorganismus in Verbindung. Die Ischämiedauer betrug 75 Minuten. Bei einer Gruppe wurde die Adventitia der arteriellen Gefäße entfernt, bei der anderen belassen.

Die Messungen wurden mit frei-diffundierendem 99m-Technetium-Pertechnetat in 24-stündigen Abständen über je vier Stunden durchgeführt.

Die Untersuchung zeigte, daß sich bei beiden Gruppen ein Ödem mit statistisch signifikantem Maximum nach 24 Stunden entwickelte und sich die Verhältnisse nach sechs Tagen weitgehend normalisiert hatten.

Das Ödem war bei der Gruppe mit entfernter arterieller Adventitia ausgeprägter und früher vorhanden als bei der mit belassener Adventitia.

VII. Literaturverzeichnis

ACLAND, R. D.: Outlining A Free Flap Exactly
Plast. Reconst. Surg. 59, 113 (1977)

ANDROS, G., P.V. HARPER, K.A. LATHROP, R.J. MCCARDLE:
Pertechnetate-99m Localization in Man with Applications to Thyroid Scanning And The Study of Thyroid Physiology,
J. Clin. Endocr. 25, 1067-76 (1965)

ARTURSON, G. AND L. THORÉN:
Capillary Permeability in Haemorrhagic Shock. Studies of The Blood-Lymph Barrier with Dextran as A Test-Substance
Acta Chir. Scand. 129, 345-351 (1964)

BEASLEY, T.M., H.E. PALMER AND W.B. NELP:
Distribution And Excretion of Technetium in Humans
Health Physics 12, 1425-1435 (1966)

BOECKX, W. D., A. DE CONINCK, E. VANDERLINDEN:
Ten Free Flap Transfers: Use of Intra-Arterial Dye Injection to Outline A Free Flap Exactly
Plast. Reconst. Surg. 57, 716-721 (1976)

CHAIT, L.A., J.W. MAY, B.M. O'BRIEN, J.V. HURLEY:
The Effects of The Perfusion of Various Solutions on The No-Reflow Phenomenon in Experimental Free Flaps
Plast. Reconst.Surg. 61(3), 421-430 (1978)

CZERNIAK, P., E. MEYTES, A. SINKOVER, H. BANK:
Diagnosis of Stomach Carcinoma by Radioisotope Scanning in
FEINE, U., K. ZUM WINKEL:
Nuklearmedizin-Szintigraphische Diagnostik 1. Auflage
Stuttgart: Thieme 1969

FEINE, U., K. ZUM WINKEL:
Nuklearmedizin-Szintigraphische Diagnostik 1. Auflage
Stuttgart: Thieme 1969

GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen, S. 296, 7. Auflage
CIBA-Geigy, Baden 1968

HARPER, P.V., K.A. LATHROP, A. GOTTSCHALK:
Radioactive Pharmacentials
AES Symp.Series 5, 335 (1966)

HAYS, M.T. AND F.A. GREEN:

In Vitro Studies of 99m-Tc-Pertechnetate Binding by Human Serum and Tissues
J.Nucl.Med. 14, 149-158 (1973)

HETTICH, R.:

Untersuchungen der Mikrozirkulation und Ödembildung nach experimentellen Hautverbrennungen
Med. Habilitationsschrift Tübingen (1977)

KARASEK, J., W. OEHLERT:

Die Ultrastruktur der Epidermis des Schweines, I. Stratum basale und spinosum
Z. mikrosk.-anat. Forschung 78, 133 (1968)

MAY, J.W., L. A. CHAIT, B.M. O'BRIEN, J.V. HURLEY:

The No-Reflow Phenomenon in Experimental Free Flaps
Plast. Reconst.Surg. 61 (2), 256-267 (1978)

MEYER, W. UND K. NEURAND:

Enzymhistochemische Untersuchungen an der Epidermis des Hausschweines
Z.mikrosk.-anat. Forschung 89, 961 (1975)

MILLER, M.S., G.H. SIMMONS:

Kinetic Studies in Brain Szintiphotography
J.Nucl.Med. 8, 262 (1967)

PAPADOPOULOS, S., S. MACFARLANE AND R. McG. HARDEN:

A Comparison between The Handling of Iodine and Technetium by The Thyroid Gland of The Rat
J.Endocr. 38, 381-387 (1967)

REINISCH, J.F.:

Pathophysiology of Skin Flap Circulation, The Delay Phenomenon
Plast.Reconst.Surg. 54(5), 585-598 (1974)

RIEDIGER, D.:

Die Freie Transplantation von Muskel-, Fett-, Hautlappen unter Verwendung mikrovaskulärer Anastomosen im Kiefer-Gesichtsbereich.
Eine experimentelle Studie.
Med. Habilitationsschrift Tübingen (1980)

SACHS, L.:

Angewandte Statistik, 5. Auflage, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973

TAYLOR, G.I., R.K. DANIEL:

The Anatomy of Several Free Flap Donor Sites
Plast.Reconst.Surg. 56 (3), 243-253 (1975)

TECEGEN, BEHRINGWERKE AG:

Tecegen, Technetium-99m-Generator (1977)

WEBER, E.:

Grundriß der Biologischen Statistik, 7. Auflage,
Stuttgart: Fischer-Verlag 1972

ZUM WINKEL, K.:

Nuklearmedizin, 1. Auflage,
Berlin-Heidelberg-New York:
Springer 1975

Lebenslauf

Am 18. November 1954 wurde ich, Rolf Bublitz, als Sohn des Zahnarztes Dr. Karl-Adolf Bublitz und seiner Ehefrau Käthe, geb. Peters, in Hamburg geboren.

Nach Besuch der Grundschule in Hamburg wurde ich dort 1965 in das Gymnasium am Bondenwald eingeschult und bestand am 30.11.1973 das Abitur des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges. Das Schuljahr 1971/72 verbrachte ich als Austauschschüler in den USA und erwarb den amerikanischen Highschool-Abschluß im Juli 1972.

Ich begann im Sommersemster 1974 das Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg. Im Wintersemester 1975/76 wurde ich auch für das Fach Zahnheilkunde eingeschrieben.

Die ärztliche Vorprüfung absolvierte ich im März 1976, die zahnärztliche Vorprüfung im März 1977. Im August 1977 folgte der 1. Teil des Staatsexamens der Humanmedizin.

Zum Wintersemester 1977/78 setzte ich das Doppelstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen fort. Im März 1980 legte ich den zweiten Teil des ärztlichen Staatsexamens ab und bestand mit dem dritten Teil das Staatsexamen endgültig am 5. Mai 1981.

Ich setzte das Studium der Zahnheilkunde fort und habe derzeit die Kurse des fünften klinischen Semesters abgeschlossen.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45